

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРЛЕЙКИНА-2 В ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В.Н. ЕГОРОВА¹, К.С. ТИТОВ²

ООО «НПК «Биотех»¹;
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логанова ДЗМ²

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) – первый клонированный цитокин. Самым ранним терапевтическим применением рекомбинантного ИЛ-2 (рИЛ-2) была активация противоопухолевого иммунитета у онкологических больных. Дальнейшее изучение этого цитокина выявило многие новые его свойства, что и расширило сферу его применения.

Рекомбинантный интерлейкин-2 – активное вещество препарата «Ронколейкин®» – является полным структурным и функциональным аналогом эндогенного ИЛ-2, воспроизводящим биологическую активность этого цитокина за счет прямых и индуктивных эффектов. Введение Ронколейкина® способствует восполнению дефицита эндогенного ИЛ-2 и восстановлению его синтеза. Благодаря этим особенностям Ронколейкин® может рассматриваться как средство активной и пассивной (заместительной) иммунотерапии.

Несмотря на многообразие средств современной иммунотерапии онкологических заболеваний, применение рекомбинантного ИЛ-2 не утратило своей актуальности, что и является предметом анализа данной статьи.

Профилактика инфекционных осложнений у онкологических больных. Инфекционные осложнения (ИО) развиваются у 12–50 % онкологических больных, при этом риск развития ИО у онкологических больных значительно превышает таковой у пациентов с общехирургическими заболеваниями [Lohde E., 1993]. Повышенный риск развития инфекции у онкобольных связан со снижением защитных свойств иммунореактивности организма по ряду причин, к числу которых можно отнести опухолевую интоксикацию, хирургические вмешательства, проведение химио- или лучевой терапии, использование кортикостероидов и др.

Инфекционные осложнения у больных развиваются на различных этапах противоопухолевого лечения. Однако наибольшее их количество регистрируется в послеоперационном периоде [1]. Несмотря на вариабельность клинических проявлений и локализации инфекционного процесса, лидирующее положение занимали нагноения послеоперационных ран, послеоперационные перитониты и пневмония.

Следует заметить, что в среднем две трети возбудителей ИО имеют нозокомиальную природу и большинство из них обладают множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью, что существенно ограничивает возможности оптимальной антибактериальной терапии [1].

Послеоперационные гнойно-септические осложнения – это неблагоприятный прогностический фактор, ухудшающий отдаленные результаты противоопухолевого лечения и нередко приводящий к летальному исходу. Учитывая факторы риска в онкохирургии, на первый план выступает профилактика инфекционных осложнений, что было постулировано в рекомендациях ВОЗ в 2003 году.

Предоперационная иммунотерапия направлена на профилактику развития послеоперационных осложнений в раннем периоде и на этапе реабилитации. Учитывая способность иммуномодулирующих препаратов восстанавливать структурно-функциональное состояние системы иммунитета, их применение также может способствовать снижению риска рецидива заболевания. Нарушение системы иммунореактивности, с преимущественным снижением активности клеточного звена иммунитета, является прямой предпосылкой для профилактического применения рекомбинантного интерлейкина-2 – препарата «Ронколейкин®».

Показано, что предоперационная терапия Ронколейкином® уменьшает интраоперационную степень активации стрессовых механизмов. Выявлены достоверные изменения в экскреции продуктов метаболизма катехоламинов, что отражает меньшую выраженность хирургического стресса при предоперационном назначении препарата. По результатам проведенного исследования терапия Ронколейкином® позволяет корригировать иммунодепрессию, возникающую за счет хирургического стресса, у 84 % больных [Рязанский государственный медицинский университет, 2000].

Эффективность иммунопрофилактики Ронколейкином® постхирургических инфекций у больных с опухолевыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта была продемонстрирована в рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаниях с двойным «слепым» контролем, проведенных в НИИ клинической иммунологии СО РАМН

(г. Новосибирск) [3, 10]. В исследовании принимали участие 109 онкологических больных, оперированных по поводу рака желудка ($n=59$) и колоректального рака ($n=50$). На основании случайного распределения больные были разделены на основную («Ронколейкин», $n=55$) или контрольную группы («Плацебо», $n=54$). Пациентам основной группы вводили Ронколейкин® в/в по 0,5 мг на 2-е и 5-е сутки после хирургического вмешательства, пациенты контрольной группы получали в те же периоды плацебо. Достоверное ослабление тяжести послеоперационного эндотоксикоза наблюдали у 58 % больных, получавших Ронколейкин®, против 28 %, получавших плацебо ($p=0,001$). Коррекция измененных показателей клеточного звена иммунитета в основной группе происходила уже через 3 дня после завершения курса иммунопрофилактики Ронколейкином®. В группе «Плацебо» на фоне традиционного лечения выявленные иммунные дисфункции сохранялись, при этом нарастание тяжести иммунодепрессии было выявлено у 36 % больных против 7 % в основной группе. Иммунопрофилактика с использованием Ронколейкина® позволила в 3 раза снизить частоту развития послеоперационных инфекционных осложнений у радикально оперированных онкологических больных: с 20,4 % (11/54, «Плацебо») до 7,3 % (4/55, «Ронколейкин»). Наиболее ярко иммунокорректирующий эффект препарата проявлялся в подгруппе больных с колоректальным раком: у больных основной группы послеоперационный период протекал без осложнений, в группе «Плацебо» ИО возникали с частотой 23,8 % ($p=0,005$) [2, 3].

Таким образом, профилактическое применение Ронколейкина® у онкологических больных позволяет купировать последствия хирургического стресса, улучшить течение послеоперационного периода, уменьшить частоту послеоперационных инфекционных осложнений и тем самым позитивно повлиять на отдаленные результаты лечения.

Иммунотерапия рекомбинантным интерлейкином-2 опухолевых серозитов. Понятие «опухолевые серозиты» (ОС) подразумевает патологическое образование и скопление выпота в серозных полостях вследствие их опухолевой диссеминации и включает плеврит, асцит и перикардит. Опухолевые серозиты возникают примерно у половины больных при прогрессировании онкологического заболевания. Являясь грозными осложнениями опухолевого процесса, они приводят к резкому снижению качества жизни больных, существенно ограничивают возможности системного лекарственного лечения и являются одной из основных причин летальных исходов [4].

Опухолевый (метастатический) плеврит (ОП) встречается: при раке легкого – у 37 % больных, при раке молочной железы – у 25 %, при лимфомах – у 10 %, при раке яичников – у 5 %, при раке желудка, толстой кишки, почки, меланоме – у 1–6 % пациентов. При выполнении частых плевральных пункций без эффективного лечения нарушается водно-электролитный баланс, что приводит к гибели больных в течение нескольких месяцев. Медиана выживаемости больных без эффективного лечения ОП составляет всего 4 месяца.

Опухолевый перикардит (ОПк) обычно возникает поздно и в 95 % случаев обусловлен метастазами различных злокачественных новообразований вследствие прогрессирования опухолевого процесса: при раке легкого – в 44 % случаев, при раке молочной железы – в 20 % случаев, при гемобластозах (в основном, при лимфомах) – в 10 % случаев и при раке органов желудочно-кишечного тракта – в 7 % случаев. Наличие злокачественного выпота в полости перикарда в половине случаев приводит к острой тампонаде сердца и смерти больного.

Опухолевый асцит (ОА) проявляется как первый симптом злокачественной опухоли внутрибрюшной локализации более чем у 50 % онкобольных и, в основном, является следствием прогрессирования рака яичников и рака желудка. При напряженном асците происходит компрессия внутренних органов как в брюшной, так и в грудной полостях, а при частых лапароцентезах без эффективного лечения быстро наступает обезвоживание организма и, как следствие, декомпенсация и смерть больного. Медиана выживаемости больных, у которых опухолевый асцит возникает при раке желудка, равна 6–10 месяцам. Пятилетняя выживаемость пациенток с асцитными формами рака яичников составляет около 5 %, у пациенток без асцита – 45 %.

В настоящее время в мире, и в частности в России, для лечения опухолевых плевритов, асцитов и перикардитов используется множество методов, а поиск оптимального и идеального метода лечения ОС продолжается. Лечение ОС предполагает не только эвакуацию экссудата из серозной полости и снижение степени его накопления, но и борьбу со злокачественной опухолью. Поэтому наибольшие перспективы в лечении ОС связывают с внутриполостной иммунотерапией, которая по своей клинической эффективности не уступает стандартным методам лечения, оказывает непосредственное влияние на опухолевые клетки и отличается лучшей переносимостью [5].

Исследования, проведенные в Российском онкологическом научном центре имени Н.Н. Блохина, продемонстрировали высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость внутриполостной ИЛ-2-иммунотерапии (препарат

Ронколейкин®) у больных с опухолевыми серозитами, резистентными к системной химиотерапии. В процессе внутриволостной иммунотерапии Ронколейкином® наступление объективного клинического эффекта коррелировало с дегенерацией опухолевых клеток и их последующим исчезновением на фоне появления в экссудате активированных лимфоцитов. Пациенты с опухолевыми серозитами, в основном, хорошо переносили вну-

триполостную иммунотерапию Ронколейкином®. Иммунотерапия гораздо реже сопровождалась побочными эффектами в отличие от системной цитостатической химиотерапии. На фоне иммунотерапии Ронколейкином® не было случаев гематологической, почечной и нейротоксичности. Результаты оценки клинической эффективности внутриволостной иммунотерапии рекомбинантным интерлейкином-2 представлены в таблице [5].

Клиническая эффективность внутриволостной ИЛ-2-иммунотерапии у больных с химиорезистентными опухолевыми серозитами, n (%)

Клиническая эффективность	Плеврит (n=35)	Асцит (n=31)	Перикардит (n=15)
Полный ответ	13 (37,2)	6 (19,4)	8 (53,4)
Частичный ответ	15 (42,8)	13 (41,9)	5 (33,3)
Объективный ответ	28 (80,0)	19 (61,3)	13 (86,7)
Без эффекта	7 (20,0)	12 (38,7)	2 (13,3)
Рецидив серозита	8 (22,8)	7 (25,6)	1 (6,6)
Продолжительность ответа, мес.	7,9	4,8	3,2

Количественные характеристики клинической эффективности внутриволостной иммунотерапии Ронколейкином® были сопоставимы с результатами сочетанного внутриволостного введения Ронколейкина® и лимфокин-активированных киллерных клеток (ЛАК-клетки) [5].

Полученные данные позволяют заключить, что внутриволостная иммунотерапия Ронколейкином® может эффективно применяться у больных с опухолевыми серозитами в случае прогрессирования заболевания после 1–2 линий системной лекарственной терапии.

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек в комбинации с цитокинами. Методы современной биологической терапии злокачественных новообразований включают цитокинотерапию, терапию антителами, вакцинотерапию и генную терапию в соответствии с классификацией, предложенной Европейской организацией исследований и лечения рака (European Organization of Research and Treatment of Cancer) [6, 11]. Клиническое применение моноклональных антител, направленных на блокаду молекул иммунных контрольных точек, показало, что применение данных лекарственных препаратов приводит к достоверной регрессии опухолей при длительно сохраняющемся позитивном ответе, позволяет повысить выживаемость пациентов при метастатическом раке, затормозить прогрессирование болезни при неэффективности других видов лечения. Клинический эффект применения указанных лекарственных препаратов наблюдался при меланоме, почечно-клеточной карциноме, немелкоклеточном раке легкого и других опухолевых заболеваниях [11].

В клинических испытаниях использовались три вида ингибиторов контрольных точек (ИКТ). Это человеческие моноклональные антитела, на-

целенные на цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA4), белок запрограммированной смерти клеток 1 (PD-1) или его лиганд 1 (PD-L1).

В норме указанные ко-ингибирующие молекулы действуют как негативные регуляторы, предотвращающие гиперактивацию иммунной системы. Так, при взаимодействии PD1 и PD-L1 замедляется размножение Т-лимфоцитов, снижается их активность. Эти механизмы важны для защиты организма от развития аутоиммунных заболеваний, однако они также эффективно используются опухолью для ускользания от иммунного контроля и элиминации.

Несмотря на очевидную эффективность ИКТ, применение указанных лекарственных препаратов также имеет определенное окно терапевтической эффективности и ряд ограничений. Показано, что ингибиторы контрольных точек эффективны лишь в случаях, когда имеется повышенная экспрессия соответствующих молекул-мишеней в клетках опухоли, в частности, PD1 и PD-L1. В зависимости от уровня экспрессии PD-L1 предполагается один из трех клинических результатов: отрицательный – при PD-L1 < 1 %, положительный – при PD-L1 > 1 % и высокоположительный – при PD-L1 > 50 %.

Другой не менее важный момент связан с безопасностью применения ИКТ. Препараты, блокирующие контрольные точки иммунного ответа, потенциально могут вызывать иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) с поражением любых органов и систем. Внешнее воздействие на иммунные контрольные точки может привести к дисбалансу иммунологической толерантности и вызвать неконтрольный иммунный ответ [9]. Это может проявляться развитием аутоиммуноподобных/воспалительных побочных реакций, которые вызывают повреждение нор-

мальных тканей и органов, в том числе кожи, желудочно-кишечного тракта, печени, легких, эндокринной системы и др. Применение ИКТ повышает риск заболеваний щитовидной железы, колита и диабета первого типа [7]. Также возможно обострение хронических заболеваний. Иммуноопосредованные НЯ возникают у 90 % пациентов, получающих лечение анти-CTLA-4 препаратами, и у 70 % пациентов, получающих PD-1/PDL1 антитела. При терапии анти-PD-1/PD-L1 препаратами тяжелые ионНЯ с выраженными осложнениями 3–4 степени развиваются у 7–12 % пациентов, при терапии анти-CTLA-4 – у 5–22 % [7].

Перспективное направление, которое позволит решить ряд указанных выше проблем, может быть связано с сочетанным применением ИКТ с известными иммунобиологическими препаратами, в частности, с рекомбинантными цитокинами. Имеющиеся на данный момент сведения об активации PD-1, в основном, основываются на антиген-зависимой активации Т-клеток через Т-клеточный рецептор. Особенности функционирования PD-1 при антиген-независимой, индуцированной цитокинами активации Т-клеток в настоящий момент изучены недостаточно. Экспериментальные исследования *in vitro* позволили установить стимулирующее влияние ряда цитокинов на экспрессию PD-1 и его лиганда PD-L1 в Т-клетках здоровых доноров. К этим цитокинам относятся ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-15, ИЛ-21, имеющие в составе рецепторов общую γ -цепь. Указанные наблюдения были подтверждены при исследовании мононуклеарных лейкоцитов ВИЧ-инфицированных лиц, получающих иммунотерапию ИЛ-2 *in vivo*. При этом, несмотря на индукцию PD-1 на поверхности Т-клеток под воздействием цитокинов, функциональные свойства Т-лимфоцитов (активация, пролиферация и выживаемость) не менялись в ответ на повторное воздействие интерлейкинов.

Эти данные, подтверждающие, что цитокин-индуцированный PD-1 не влияет на экспансию и жизнеспособность периферических Т-клеток при воздействии на них цитокинов, указывают на перспективность сочетанного применения ингибиторов контрольных точек и цитокинотерапии [8]. С одной стороны, усиление пролиферации лимфоцитов и экспрессии целевых лигандов за счет цитокинотерапии позволит достигнуть повышения эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек [10]. С другой стороны, накопленные данные свидетельствуют, что при индукции PD-1 посредством ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-15 и ИЛ-21

уменьшается вероятность иммуноопосредованного повреждения нормальных тканей и, следовательно, частоты нежелательных реакций от иммунотерапии.

Эти выводы были подтверждены Prieto et al. в рамках клинического исследования II фазы [11]. Была изучена эффективность комбинации анти-CTLA-4 (ипилимумаб) и высокой дозы ИЛ-2 у пациентов с прогрессирующей меланомой. Применение комбинации анти-CTLA-4 с ИЛ-2 приводило к удвоению частоты полного ответа по сравнению с эффектом монотерапии анти-CTLA-4 (17 % vs 6 %), а также увеличению медианы выживаемости. По мнению авторов, сочетание анти-CTLA4 с ИЛ-2 имеет долгосрочный эффект и по своей эффективности не уступает комбинации анти-CTLA4/анти-PD1. Наряду с повышением эффективности, предлагаемый вариант сочетанной иммунотерапии имел более благоприятный профиль нежелательных эффектов. Было установлено снижение частоты случаев НЯ 3–4 степени у пациентов, получавших анти-CTLA-4 в комбинации с ИЛ-2, по сравнению с пациентами, получавшими только анти-CTLA-4 (17 % против 29 %). Снижение выраженности иммуноопосредованных нежелательных явлений авторы связывают с индукцией Treg-клеток под воздействием ИЛ-2, наличие которых может снижать активность аутореактивных Т-клеток [9].

В настоящий момент зарегистрировано значительное количество клинических испытаний I/II фазы совместного применения ИКТ и ИЛ-2, что свидетельствует о перспективности сочетанной терапии ингибиторов контрольных иммунных точек и цитокинов. Совместное применение ИКТ и интерлейкина-2 характеризуется документированной длительной безрецидивной выживаемостью и достоверным снижением частоты иммуноопосредованных нежелательных явлений.

Заключение. Клиническая эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 с целью профилактики инфекционных послеоперационных осложнений у онкологических больных при локальном лечении резистентных к системной лекарственной терапии опухолевых серозитов (плеврита, перикардита, асцита), а также при сочетанном применении с ингибиторами иммунных контрольных точек указывает на перспективность применения ИЛ-2 в современной онкологии. Большой опыт применения рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкин®) делает эти перспективы реально достижимыми.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агинова В.В. и др. Анализ инфекционных осложнений у онкологических больных в 2014–2016 гг. // Сибирский онкологический журнал. 2019. Т. 18. № 4. С. 43.
2. Вардосанидзе В.К. и др. Иммунопрофилактика Ронколейкином® (рекомбинантный ИЛ-2) послеоперационных инфекционных осложнений у онкологических больных // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4. № 2. С. 115.

3. Ронколейкин® в иммунопрофилактике постхирургических инфекций. Пособие для врачей. [А.А. Останин и др.] – Новосибирск: ЗАО «Издательство «Скиф». 2005. 31 с.
4. Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты. Под ред. В.Ю. Сельчука, М.Б. Бычкова, М.В. Киселевского – М.: «Практическая медицина», 2011. 278 с.
5. Титов К.С. и др. Внутриполостная иммунотерапия Ронколейкином при химиорезистентных опухолевых серозитах // Врач. 2015. № 11. С. 52.
6. Киселевский М.В. и др. Перспективы комбинированной терапии онкологических больных интерлейкином-2 и ингибиторами контрольных иммунных точек // Вопросы онкологии. 2020. Т. 66, № 1. С. 23.
7. Проценко С.А. и др. Опыт лечения пациентов с иммуноопосредованными нежелательными явлениями на фоне применения ингибиторов контрольных точек // Эффективная фармакотерапия. 2017. № 36. С. 42.
8. Curti B., Daniels G.A., McDermott D.F., Clark J.I., Kaufman H.L., Logan T.F. Improved survival and tumor control with Interleukin-2 is associated with the development of immune-related adverse events: data from the PROCLAIMSM registry // J Immunother Cancer. 2017. Vol. 5(1). P. 102.
9. Prieto P.A., Yang J.C., Sherry R.M., Hughes M.S. et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term followup of 177 patients with metastatic melanoma // Clin Cancer Res. 2012. Vol. 18. P. 2039–2047.
10. Raeber M.E. et al. Interleukin-2 signals converge in a lymphoid–dendritic cell pathway that promotes anticancer immunity // Science Translational Medicine. 2020. Vol. 12. Issue 561.
11. Sharon E. et al. Immune checkpoint inhibitors in clinical trials // Chinese journal of cancer. 2014. Vol. 33. P. 434.

УДК: 616.596-002.828-036-085

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДРОЖЖЕВЫХ ПАРОНИХИЙ И ОНИХИЙ

А.Б. РАХМАТОВ, Д.Т. РАВШАНОВА, Ш.У. СОБИРКУЛОВ, А.Б. АТАНИЯЗОВ

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии» МЗ РУз

ХУЛОСА

АЧИТҚИСИМОН ПАРОНИХИЙ ВА ОНИХИЙЛАРНИНГ КЛИНИК КЕЧИШИНИНГ АҲАМИЯТИ

А.Б. Рахматов, Д.Т. Равшанова, Ш.У. Собиркулов, А.Б. Атанязов

44 нафар паронихий ва онихияли клиник қурилишли беморларда микологик текширувлар ўтказилди, улар ичида 63,6 % ҳолатда ачитқисимон замбуруғлар, яъни *Candida albicans* аниқланди. Итраконазол билан даво муолажалари ўтказилганда 91,3 % беморларда клиник-микологик соғайшига эришилди.

Калит сўзлар: паронихия, онихия, ачитқисимон замбуруғлар, клиникаси, даволаш.

SUMMARY

FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF CANDIDA,S PARONYCHIA AND ONYCHIA

A.B. Rakhmatov, D.T. Ravshanova, Sh.U. Sobirkulov, A.B. Ataniyazov

Mycological examination of 44 patients with clinical manifestation of paronychia and onychia was carried out, among which *Candida* fungi were detected in 63,6 % of cases, in particular *Candida albicans*. Treatment with itraconazole made it possible to achieve clinical and mycological cure in 91,3 % of patients.

Keywords: paronychia, onychia, *Candida* fungi, clinical course, treatment.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ДРОЖЖЕВЫХ ПАРОНИХИЙ И ОНИХИЙ

А.Б. Рахматов, Д.Т. Равшанова, Ш.У. Собиркулов, А.Б. Атанязов

В статье описано микологическое обследование 44 больных с клиническими проявлениями паронихий и онихий, среди которых в 63,6 % случаев выявлены дрожжевые грибы, в частности, *Candida albicans*. Лечение итраконазолом позволило добиться у 91,3 % пациентов клинико-микологического излечения.

Ключевые слова: паронихии, онихии, дрожжевые грибы, клиника, лечение.